

CLINICA UNIVERSITARIA
Centro de Información de Medicamentos
Servicio de Farmacia. Tfno. 948-25 54 00 ext. 4122

Pamplona, 22 de junio de 2005

MYFORTIC® (Micofenolato de sodio)
INFORME PARA LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

Solicitante:
Fecha de solicitud: Mayo de 2005
Acción farmacológica principal y uso terapéutico que justifican la admisión reseñados por el solicitante:
Inmunosupresor, que dispone de una cubierta entérica la cual pudiera aumentar su tolerancia gástrica, aunque es bastante similar al micofenolato de mofetilo. Se quiere mantener el cellcept para los pacientes que ingresen con este tratamiento. En mayo de 2005 se va a comenzar un ensayo clínico con myfortic.

Grupo Terapéutico: L04AA INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS
Laboratorio: Novartis Farmacéutica
Conservación: Temperatura ambiente
Forma Farmacéutica: Comprimidos de 180 mg y de 360 mg
Dispensación: Diagnóstico hospitalario
Fecha de alta: 06/01/2004

Presentaciones

	PVL + 4% IVA
180 MG (100 comprimidos)	109.96
360 MG (50 comprimidos)	109.96

Mecanismo de acción

Inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, e inhibe, por tanto, la síntesis de novo de nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN.

Indicaciones terapéuticas

En combinación con ciclosporina y corticosteroides para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a un trasplante renal alogénico.

Posología

Adultos: 720 mg dos veces al día
Inicio del tratamiento: En los pacientes con transplante renal de novo el tratamiento con MPA debe iniciarse dentro de las 72 horas posteriores al trasplante.
Niños y adolescentes: no se dispone de datos suficientes que apoyen la seguridad y eficacia
Insuficiencia renal si < 25ml/min, no superar los 1440 mg al día.
Insuficiencia hepática y en episodios de rechazo no se requieren ajustes posológicos

Farmacocinética

La farmacocinética es proporcional a la dosis y lineal en el intervalo de las dosis estudiadas de 180 mg a 2160 mg.
Absorción: Se absorbe considerablemente tras adminsitración oral, el ácido micofenólico (MPA) tarda 1,5-2h en alcanzar su concentración máxima.
Distribución : El volumen de distribución es de 50 L. Presenta fuerte unión a proteínas plasmáticas (82 %-97%).
Eliminación : La semivida de eliminación del MPA es de 12 horas y el aclaramiento de 8,6 L/h.

Excreción: La mayor parte del MPA se elimina en la orina en forma de MPAG.

Efectos adversos

Las reacciones adversas más frecuentes son: gastrointestinales (>10%), hematológicas (>10%), infecciones (1-10%), , sobre el sistema nervios central (1-10%) y sobre el sistema respiratorio (1-10%) .

Interacciones

Con aciclovir y ganciclovir, no se ha estudiado el potencial de mielosupresión en pacientes que reciban estos tratamientos concomitantes, pero cabe esperar un aumento de los niveles de MPAG y de aciclovir/ganciclovir, posiblemente como resultado de una competición por la vía de secreción tubular.
Antiácidos que contengan magnesio y aluminio, cuando se han adminsitrado concomitante con el fármaco en estudio, se ha observado un descenso en el AUC y Cmax del MPA.
Colestiramina y fármacos que se unen a los ácidos biliares, tener precaución cuando se administren a la vez que Myfortic.
Ciclosporina cuando se administra conjuntamente con Myfortic, ésta puede disminuir la concentración de MPA.

Eficacia

Hay varios ensayos realizados para caracterizar y comparar el micofenolato sódico frente al MMF:

Ensayo abierto ,realizado por Tedesco-Silva et al, para caracterizar la **farmacocinética** del MPA y sus metabolitos, después de administrar a 40 pacientes trasplantados renales estables durante dos períodos de 28 días dosis de 720 mg de micofenolato sódico (EC-MPS) ó 1000 mg de ester de micofenolato (MMF) aleatoriamente. En el día 28 se determinaron concentraciones plasmáticas a distintos tiempos de MPA y sus metabolitos, las que pusieron de manifiesto lo que se muestra en la siguiente tabla:

	T max (h)	C max (µg/ml)	AUC (µg*h/ml)
MMF (MPA)	1.0	25,5	61,4
EC-MPS (MPA)	2,5	33,4	74,7

AUC: área bajo la curva
El rango óptimo de AUC para conseguir eficacia está entre 60-70 µg*h/ml. Se observa que existe un retraso en la liberación del MPA desde la forma del EC-MPS de 1,5h, la Cmax es ligeramente superior con la formulación de cubierta entérica, al igual que el área bajo la curva, siendo la exposición resultante al MPA **similar** en los dos grupos de tratamiento.
Las dosis orales adminsitradas a los pacientes de MMF, así como de EC-MPS fueron bien toleradas.

Salvadori realizó un estudio para comparar el MMF y el EC-MPS durante 6 meses. Ensayo en fase 3, doble ciego, randomizado, multicéntrico. 423 pacientes transplantados renales se randomizaron en dos grupos de tratamiento, 213 pacientes con micofenolato sódico 720 mg(2 comprimidos de 360mg) + 4 comprimidos de placebo y 210 pacientes con 1000 mg de MMF (4comprimidos de 250mg) + 2 comprimidos de placebo, ambos con una frecuencia de administración de administración de cada 12h y además también se les administraba ciclosporina A y corticosteroides durante 12 meses. 207 pacientes de cada grupo completaron 180 días de tratamiento. **No hubo diferencias significativas** entre los pacientes tratados con micofenolato sódio y con MMF en la **eficacia** en los seis primeros meses de tratamiento(25,8% vs 26,1%). El porcentaje de pacientes que manifestó algún efecto adverso fue el mismo en los dos grupos de tratamiento (98,1%). El número de infecciones manifestadas por los pacientes después de 6 meses fue similar en ambos grupos (66,7% vs 69,5%). No se observaron diferencias entre la proporción de pacientes en cada grupo que experimentó reacciones adversas gastrointestinales, después de 6 meses de tratamiento (78,4% EC-MPS vs 78,1% MMF). Se concluye la equivalencia terapéutica de 720 mg de EC-MPS 2 veces al día con 1000 mg de MMF 2 veces al día en pacientes trasplantados renales, siendo su eficacia y tolerancia similar.

En una revisión de dos estudios realizados por Arns et al:

- Ensayo abierto , randomizado, cruzado con 24 pacientes para comparar la biodisponibilidad de 640 mg ó 720 mg de EC-MPS con 1000 mg de MMF y otro para determinar el sitio donde se libera el MPA en el tracto gastrointestinal cuando se administra EC-MPS.

En el estudio de biodisponibilidad , se observaron datos farmacocinéticos comparables a los obtenidos en otros estudios anteriormente, retraso en la liberación de MPA desde EC-MPS respecto a MMF, las C_{max} obtenidas tras la adminsitración de EC-MPS y MMF fueron similares, así como las AUC. Por lo que se concluyó que los tres tratamientos eran muy similares, por lo que se podían considerar **bioequivalentes las dosis de 640mg y 720 mg de EC-MPS a 1000 mg de MMF.**

- Estudio in vitro de disolución de EC-MPS, a distintos ph. Se observó que la disolución del comprimido era máxima a Phcomprendidos entre 6-6,8 y mínima a Ph <5.

Los tres tratamientos fueron bien tolerados. Se notificaron 9 efectos adversos durante el estudio, cinco de

los cuales estaban reciviendo MMF, tres con EC-MPS 640 mg y uno con EC-MPS 720 mg. De los 9 efectos adversos notificados, sólo fue gastrointestinal (diarrea) en un paciente con MMF.

Sólo hemos encontrado un estudio que compare el **efecto gastrointestinal** del MMF y de EC-MPS y está realizado en **perros beagle** por Chanda et al. El efecto secundario más frecuente del MMF es la diarrea y es por lo que muchas veces se tiene que disminuir la dosis de MMF, comprometiendo así la inmunosupresión del paciente. La causa de esta diarrea es desconocida, una posible causa puede ser la irritación de la mucosa del estómago por el MPA. El estudio se realizó con 12 perros beagle, a 4 de los cuales se les administró cápsulas de MMF, a otros 4 cápsulas de EC-MPS y a los 4 restantes cápsulas placebo, durante 34 días. La diarrea se notificó como efecto secundario en los dos grupos tratados por igual, siendo dicha diarrea de carácter inflamatoria, más que diarrea secretora. Se hizo un estudio histopatológico de la mucosa del intestino de los perros, los que confirmaron la presencia de enteritis y colitis en estos animales. Se concluyó que la **cubierta entérica puede proteger de las úlceras pero no disminuir la diarrea**.

Evaluación económica

Formulación	1 día de tratamiento (€)	1 mes de tratamiento(€)
MMF (1000 mg c/12h)	8 cápsulas de 250 mg = 8,4 4 comprimidos de 500 mg = 8,44	252 253,2
EC-MPS(720mg c/12h)	4 comprimidos de 360 mg = 8,8	263,9

Precios dados como PVL + 4% de IVA

Conclusión

La razón por la que se solicita es porque al tener cubierta entérica, pudiera aumentar la tolerancia gástrica, motivo que no se ha demostrado en ningún ensayo clínico revisado, ya que en todos concluyen que tiene efectos secundarios similares.
El micofenolato mofetil (Cell cept) está indicado en transplante renal, cardíaco y hepático, versus el micofenolato sódico (Myfortic) que sólo está indicado en transplante renal, por lo que no se podría sustituir uno por otro en el formulario ya que tiene indicación más restringida.
Se **recomienda no incluirlo en el formulario** ya que no hay suficiente evidencia de que sea más seguro que el tratamiento actual con Cell cept® y presenta menos indicaciones que este último.

Bibliografía

- Arns W et al. Enteric –coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. Clin Trasplant 2005:19-206.
- Behrend M. et al. Enteric-coated mycophenolate sodium: tolerability profile compared with mycophenolate mofetil. Drugs.2005
- Budde K. et al. Enteric-coated mycophenolic sodium:safe conversion from mycophenolate mofetil in maintenance renal transplant recipients. Transplatation proceedings, 2003;36 (suppl 2S), 542S-527S
- Chanda S.M. et al. Comparative gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil capsules and enteric-coated tablets of sodium-mycophenolic acid in beagle dogs. Trasplatation proceedings 2002;34,3387-3392.
- Granger DK. et al. Enteric-coated mycophenolic sodium: results of two pivotal global multicenter trials. Transplantation proceedings,2001; 33,3241-3244.
- Salvadori M. Therapeutic equivalence of mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. Transplatation proceedings,33,3245-3247 (2001).
- Sollinger HW et al. Mycophenolics in transplatantion. Clin Transplant 2004 :18:485-492
- Tedesco-Silva H., Bastien M-C., Choi L., Felipe J. , Campestrini F., Picard F., Schmouder R. Mycophenolic acid metabolite profile in renal transplant patientes receivieng enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil. Transplantation Proceedings,37,852-855 (2005).

- Micromedex. Mycophenolate sodium.
- Ficha técnica de micofenolato sódico

Elaborado por: Arantxa Aguinagalde
Revisado por: Dra. Ortega